



Matti Hakama, Nea Malila, Matti Rantanen ja Janne Pitkäniemi

Geenin periytyvyys ja syövän perimä

Useiden tavallisten syöpien perimäosuuden arvioidaan olevan alle 20 %:sta yli 50 %:iin (1,2). Varsinaisia yli sukupolvien periytyviä syöpiä arvioidaan olevan vähän, vain 4 % kaikista syövistä (3).

Kaprio ja Pukkala esittivät pääkirjoituksessaan **KUVAN A** eri syöpien perimäosuuksista (2). **KUVA B** on Syöpärekisterin kuva samojen syöpien ilmaantuvuustrendeistä Suomessa. Perimäosuudet ovat suuria, mutta ilmaantuvuuden muutokset ovat liian suuria ja nopeita selittyäkseen periytyvyydellä. **KUVA B** viittaa pikemminkin ympäristön, mukaan lukien elintavat, muutoksiin (4).

Ristiriidat nousevat sanasta perimä, syövän patogeneesista, termin perimäosuus harhaanjohtavuudesta sekä geenitutkimuksen asetelmasta ja menetelmästä. Kommentoimme kutakin näistä tavoitteena avata geenipainotteisen ajattelutavan vaikutusta kliiniseen ja ehkäisevään toimintaan.

Tarkoitamme perimällä (genome) seuraavassa geeniaineksen muodostamaa kokonaisuutta ja periytyvyydellä (inheritance) ituradan kautta tapahtuvaa ominaisuuden siirtymistä sukupolvelta toiselle. Sanojen samankaltaisuus ohjaa ajattelemaan, että perimämuutokset periytyisivät. Näin ei kuitenkaan ole.

Perimämuutokset ovat osa syöpätaudin patogeneesia. Ne eivät ole syövän syytä. Syövän syntyprosessi tapahtuu usean geenin rakenteellisina tai toiminnallisina muutoksina, jotka aiheutuvat ympäristötekijöistä eivätkä pe-

riydy. Syyt ovat tekijöitä, jotka ajallisesti edeltävät patogeneesia ja muuttavat taudin ilmaantumisen todennäköisyyttä. Doll ja Peto olivat ensimmäisiä, jotka käyttivät syy-sanaa eufemismien riskitekijä, taipumus, alttius, altistus ynnä muiden sijasta (5).

Sana perimäosuus (heritability) on epäonnistunut ja harhaanjohtava. Syöpä on aina perimässä. Siten syövän perimäosuus on kirjaimellisesti aina 100 %. Perimäosuudella ymmärrettäneen maallikkokielenkäytössä periytyvien (inherited) syöpien osuutta kaikista syövistä. Perimäosuudella ei ole tuollaista tulkintaa. Tämän Kaprio ja Pukkala – oikein – tuovatkin esille tarkentamalla, että perimäosuus ilmoitetaan ”prosentteina kokonaisvaihtelusta”. Nimitys perimäosuus tulisi harhaanjohtavana korvata toisella termillä. Käytämme seuraavassa termiä varianssiosuus.

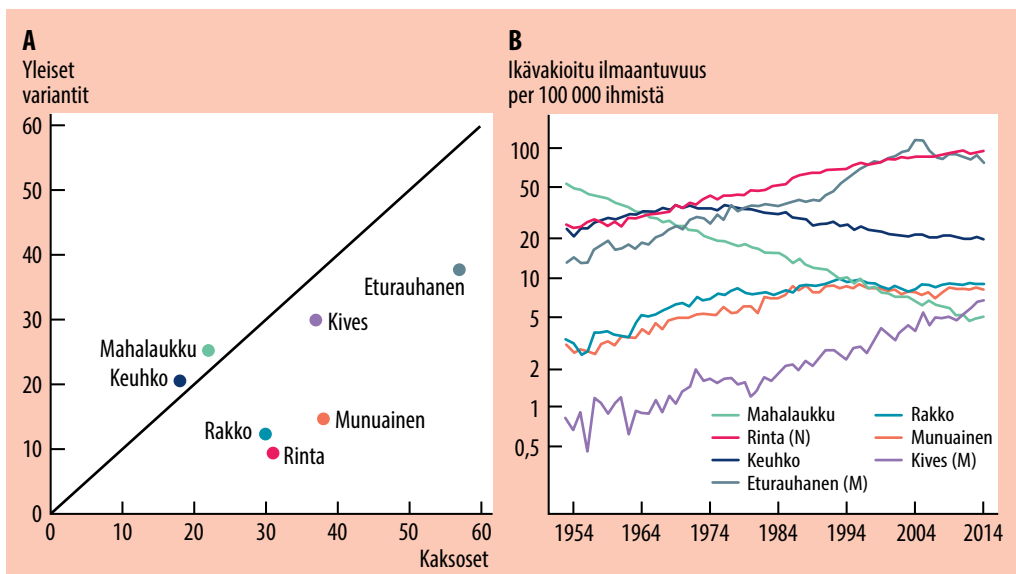
KUVASSA A esitetään periytyvyyden varianssiosuuksia, jotka perustuvat molekyylogeneettisiin tutkimuksiin (pystyakseli) ja kaksostutkimuksiin (vaaka-akseli). Periytyvyyden aiheuttamien syöpien osuudella ja periytyvyyden varianssiosuudella ei ole tilastollista, loogista tai teknistä yhteyttä. Sukulaisuussuhteisiin perustuvan tutkimuksen, kuten kaksostutkimuksen, keinoin saatu nollasta poikkeava periytyvyyden varianssiosuus kertoo, että sukulaisuussuhteilla on vaikutusta. Varianssiosuuden numeroarvosta ei voida kuitenkaan päätellä sitä osuutta, jonka periytyvyys on aiheuttanut. Periytyvyyden osuus (syyosuus) arvioidaan siis 4 %:ksi kaikista

syövistä, eikä sen suuruusluokka ole 40 % kuten **KUVASTA A** voisi päätellä (3). Varianssiosuus riippuu muiden syytekijöiden kuin sukulaisuussuhteiden yleisyydestä. Esimerkiksi keuhkosyövän periytyvyyden varianssiosuus olisi lähes 100 % sellaisessa väestössä, jossa kaikki tupakoivat.

Molekyylogeneettiset tutkimukset antavat periaatteessa suoran vastauksen ituradan kautta periytyvien syöpien yleisyydestä (6). Jos ne ovat luonteeltaan tapaus-verrokkitutkimuksia ja verrokkigenomi on potilaan terveestä solusta, asetelma johtaa periytyvyyden yliarviointiin, sillä tervekin solu on altistunut samoille karsinogeneelle kuin varsinainen syöpäsolu. Tällöin terveestä solusta löytyy samoja geenimuutoksia kuin syöpäsolusta, vaikka syyt ovat ympäristöperäisiä. Laajoissa biopankkeihin perustuviissa seurantatutkimuksissa verrokkinäytteet ovat terveistä ihmisistä. Näin löydettyjen geenien muutoksien aiheuttamat syövät ovat harvinaisia, koska riski on pieni tai muutokset ovat äärimmäisen harvinaisia.

Se, että syöpä syntyy perimässä, ei vähennä ympäristötekijöiden merkitystä. Kun patogeneesi ja etiologia sekoitetaan epigenetiikaksi, saadaan ympäristövaikutuksille biologinen kieli. Kariikoiden voidaan sanoa, että esimerkissämme epigenetiikan kieli on monimutkainen ja puutteellinen tapa ilmaista tupakanpolton olevan keuhkosyövän (pääasiallinen) syy.

Näyttöön perustuva kliininen ja ehkäisevä toiminta, lääkintä,



KUVA. A) Perimäosuudet seitsemän yleisen syövän osalta mitattuna yleisten geenivarianttien avulla ja kaksos-tutkimuksen perusteella arvioituna (2). B) Samojen syöpien ikävakioidut ilmaantuvuustrendit Suomessa vuosina 1953–2014 (4).

pohjaa tutkimukseen. Nyky-tutkimus painottuu biologisiin perustieteisiin. Painotuksen seurausena syöpälääkintää kehitetään yksipuolisesti perusbiologian tulkintojen kautta. Tieteellisen näytön perusteella syöpä aiheutuu kuitenkin ympäristöstä, jopa silloin, kun yli sukupolvien periytyvät geenit ovat yksi tuon monietiologisen taudin syy. Syövän ilmaantuvuusmuutokset johtuvat ihmisen aiheuttamista ympäristömuutoksista. Ympäristöongelmiin puuttumisen sijaan pyritään korjaamaan ihmisen perimää. Näin pyritään tekemään osa ihmisistä resistenteiksi itse aiheuttamilleen ympäristötekijöille ja unohdetaan muut ihmiset ja yleensä elollinen. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, ym. Familial risk and heritability of cancer among twins in Nordic countries. *JAMA* 2016;315:68–76.
2. Kaprio J, Pukkala E. Kaksoset ja syöpä. *Duodecim* 2016;132:1736–7.
3. Stewart BW, Kleihues P. World cancer report. Lyon: IARC Press 2003.
4. Suomen syöpärekisteri [verkkosivu]. www.syoparekisteri.fi.
5. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981;66:1191–308.
6. Sampson JN, Wheeler WA, Yeager M, ym. Analysis of heritability and shared heritability based on genome-wide association studies for thirteen cancer types. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:djv279.

MATTI HAKAMA, VTT, täysinpalvellut professori
Suomen Syöpärekisteri

NEA MALILA, LT, syöpärekisterin johtaja, professori
Suomen Syöpärekisteri
Tampereen yliopisto,
yhteiskuntatieteiden tiedekunta

MATTI RANTANEN, FM, tilastotieteilijä
Suomen Syöpärekisteri

JANNE PITKÄNIEMI, FT, dosentti, tilastojohtaja
Suomen Syöpärekisteri
Helsingin yliopisto,
kansanterveystieteen osasto